

26.11.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 1 月 2 7 日
Date of Application:

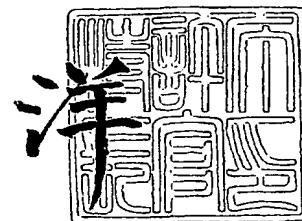
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 9 8 2 0 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 3 9 8 2 0 1]

出 願 人 高 砂 香 料 工 業 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 5 年 1 月 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 1 1 9 8 5 3

【書類名】 特許願
【整理番号】 T10J1254
【提出日】 平成15年11月27日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07B 53/00
C07C 59/54

【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社
総合研究所内
【氏名】 横澤 亨

【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社
総合研究所内
【氏名】 清水 英雄

【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社
総合研究所内
【氏名】 藤原 孝浩

【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社
総合研究所内
【氏名】 猪野 恭規

【特許出願人】
【識別番号】 000169466
【氏名又は名称】 高砂香料工業株式会社

【代理人】
【識別番号】 100077012
【弁理士】
【氏名又は名称】 岩谷 龍

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 066372
【納付金額】 21,000円

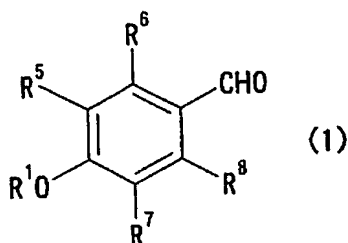
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0205037

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (1)

【化 1】



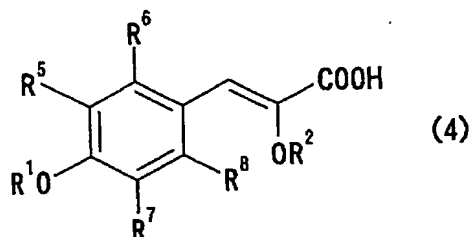
(式中、 R^1 は保護基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表されるベンズアルデヒド類と一般式 (2)

【化 2】



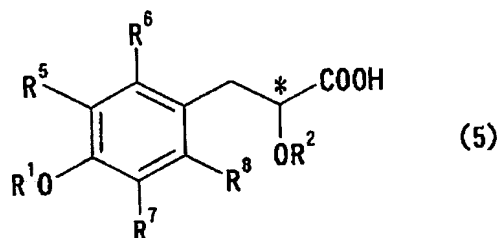
(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 R^3 は炭化水素基を示す。) で表されるグリコール酸類とを反応させた後加水分解して一般式 (4)

【化 3】



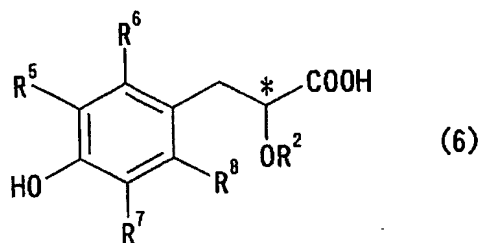
(式中、 R^1 は保護基を示し、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表されるけい皮酸類又はその塩を製造し、得られた一般式 (4) で表されるけい皮酸類又はその塩を不斉水素化反応させて一般式 (5)

【化 4】



(式中、 R^1 は保護基を示し、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示し、*は不斉炭素を示す。) で表される光学活性フェニルプロピオン酸類又はその塩を製造し、次いで脱保護することを特徴とする一般式 (6)

【化5】

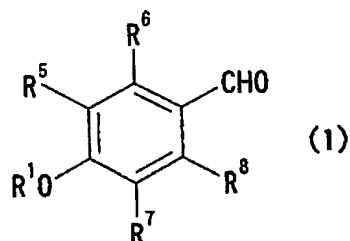


(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示し、*は不斉炭素を示す。) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類又はその塩の製造方法。

【請求項2】

一般式 (1)

【化6】



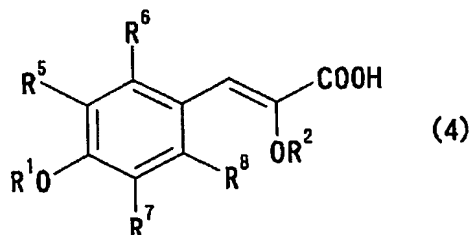
(式中、 R^1 は保護基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表されるベンズアルデヒド類と一般式 (2)

【化7】



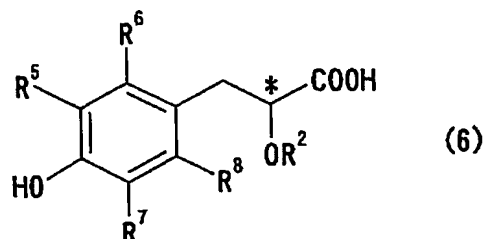
(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 R^3 は炭化水素基を示す。) で表されるグリコール酸類とを反応させた後加水分解して一般式 (4)

【化8】



(式中、 R^1 は保護基を示し、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表されるけい皮酸類又はその塩を製造し、得られた一般式 (4) で表されるけい皮酸類又はその塩を不斉水素化反応させることを特徴とする一般式 (6)

【化9】

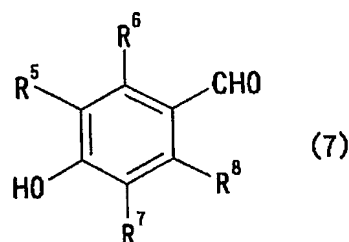


(式中、 R^2 はアルキル基を示し、*は不斉炭素を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類又はその塩の製造方法。

【請求項 3】

一般式 (7)

【化 10】



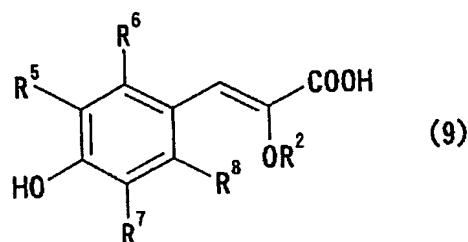
(式中、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表される 4-ヒドロキシベンズアルデヒド類と一般式 (2)

【化 11】



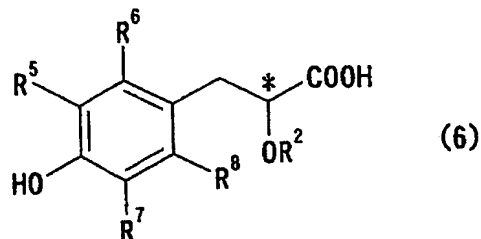
(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 R^3 は炭化水素基を示す。) で表されるグリコール酸類とを反応させた後加水分解して一般式 (9)

【化 12】



(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表されるけい皮酸類又はその塩を製造し、得られた一般式 (9) で表される 4-ヒドロキシけい皮酸類又はその塩を不斉水素化反応させることを特徴とする一般式 (6)

【化 13】

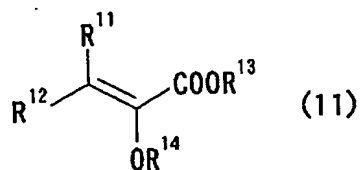


(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示し、*は不斉炭素を示す。) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類又はその塩の製造方法。

【請求項 4】

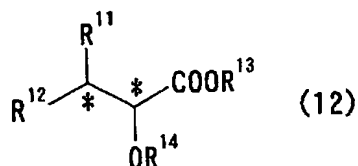
一般式 (11)

【化 1 4】



(式中、 R^{11} 及び R^{12} は夫々独立して、水素原子又は置換基を示し、 R^{13} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は金属原子を示し、 R^{14} は水素原子又は保護基を示す。) で表される α , β -不飽和カルボン酸類又はその塩を不斉水素化反応させることを特徴とする一般式 (12)

【化 1 5】



(式中、 R^{11} 及び R^{12} は夫々独立して、水素原子又は置換基を示し、 R^{13} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は金属原子を示し、 R^{14} は水素原子又は保護基を示し、*は不斉炭素を示す。) で表される光学活性カルボン酸類又はその塩の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬中間体等に有用な光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類は、医薬等の中間体として有用であり、その製造法について種々検討が行われている。

例えば、特許文献 1 には、L-チロシンを塩化ベンジルと反応させて O-ベンジル-L-チロシンとし、このベンジル化したチロシンのアミノ基をジアゾ化してヒドロキシ基とした後、カルボキシ基及びヒドロキシ基をエステル化及びアルキル化後加水分解して、(S)-2-アルコキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸を製造し、これをキラル塩基で塩とし、得られた塩をエステル化し、脱保護する (S)-2-アルコキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エステルの製造方法が記載されている。

しかしながら、特許文献 1 に記載の方法では、原料として L-チロシンを用いているため、原料の L-チロシン中のアミノ基をジアゾ化しなければならず、工業的な製造法ではない。

【0003】

非特許文献 1 及び 2 には、トリエチル 2-エトキシホスホノアセテートを 4-ベンジルオキシベンズアルデヒドと反応させて 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸エチルエステルとした後、これをパラジウムで水素化反応させてラセミ体の 2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸エチルを製造し、このラセミ体を酵素で S 体のみを加水分解して光学分割する (S)-2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸の製造方法が記載されている。

しかしながら、非特許文献 1 及び 2 に記載の方法では、一旦ラセミ体を製造した後、酵素で加水分解及び光学分割をしなければならず、また、基質によって酵素を選択しなければならず、しかも S 体のみを加水分解する酵素を使用しなければならない、という問題点を有していた。

【0004】

特許文献 2 及び非特許文献 3 には、 α 位の炭素原子のヒドロキシ基がアセチル基又はベンゾイル基で保護された α , β -不飽和カルボン酸類エステル類をロジウム触媒とビスホスホラン配位子とを用いて不斉水素化反応させる方法が記載されている。

しかしながら、特許文献 2 及び非特許文献 3 に記載の方法では、金属と配位子とが限定されてしまい、また、前記ヒドロキシ基は、アセチル基又はベンゾイル基で保護されており、このヒドロキシ基にメチル基等のアルキル基を導入するためには、これらアセチル基又はベンゾイル基を脱保護してからメチル基等のアルキル基を導入しなければならない、という問題点を有していた。

【特許文献 1】WO 02/24625 号

【特許文献 2】US 5559267 号

【非特許文献 1】J. Med. Chem. Vol. 46, No. 8, 1306 (2003).

【非特許文献 2】Organic Process Research & Development, 7 (1) 82 (2003).

【非特許文献 3】J. Am. Chem. Soc., Vol. 120, No. 18, 4345 (1998).

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は上記問題に鑑みなされたものであり、短工程で収率及び光学純度よく医薬中間体として有用な所望の光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類の製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

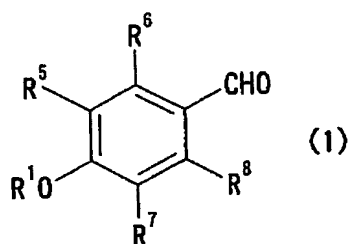
本発明者らは、光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類の製造方法について鋭意検討を行った結果、中間体としてけい皮酸類を経由することにより、目的化合物を短工程かつ収率及び光学純度よく製造できることを見出し本発明に到達した。

【0007】

即ち、本発明は以下の通りである。

1) 一般式 (1)

【化1】



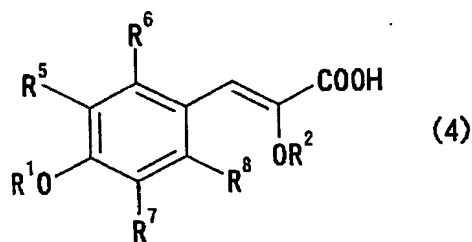
(式中、 R^1 は保護基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表されるベンズアルデヒド類と一般式 (2)

【化2】



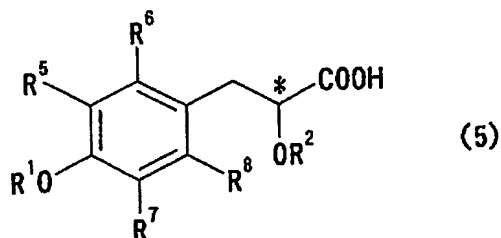
(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 R^3 は炭化水素基を示す。) で表されるグリコール酸類とを反応させた後加水分解して一般式 (4)

【化3】



(式中、 R^1 は保護基を示し、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表されるけい皮酸類又はその塩を製造し、得られた一般式 (4) で表されるけい皮酸類又はその塩を不斉水素化反応させて一般式 (5)

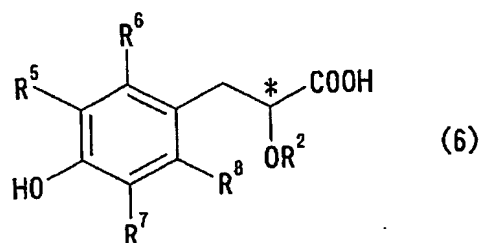
【化4】



(式中、 R^1 は保護基を示し、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素

原子又は置換基を示し、*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性フェニルプロピオン酸類又はその塩を製造し、次いで脱保護することを特徴とする一般式(6)

【化5】

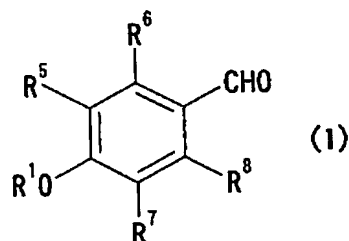


(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示し、*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類又はその塩の製造方法、

【0008】

2) 一般式(1)

【化6】



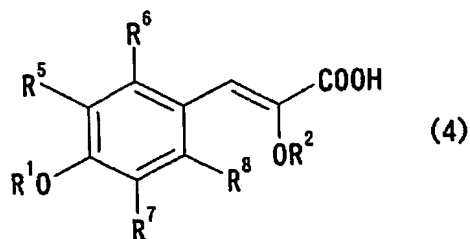
(式中、 R^1 は保護基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。)で表されるベンズアルデヒド類と一般式(2)

【化7】



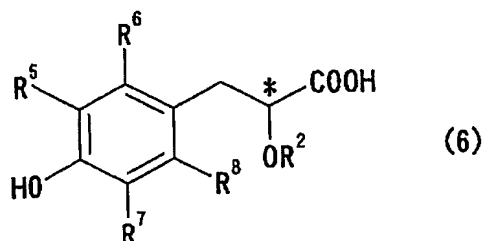
(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 R^3 は炭化水素基を示す。)で表されるグリコール酸類とを反応させた後加水分解して一般式(4)

【化8】



(式中、 R^1 は保護基を示し、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。)で表されるけい皮酸類又はその塩を製造し、得られた一般式(4)で表されるけい皮酸類又はその塩を不斉水素化反応させることを特徴とする一般式(6)

【化 9】

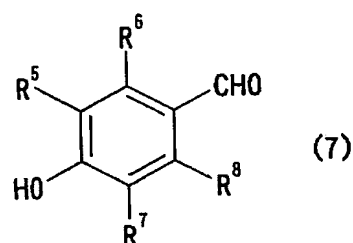


(式中、 R^2 はアルキル基を示し、* は不斉炭素を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類又はその塩の製造方法、

【0009】

3) 一般式 (7)

【化 10】



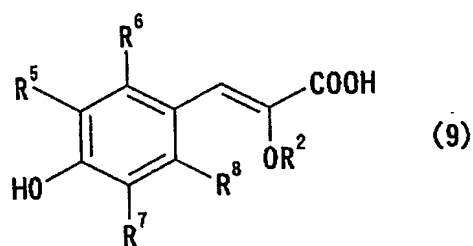
(式中、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表される 4-ヒドロキシベンズアルデヒド類と一般式 (2)

【化 11】



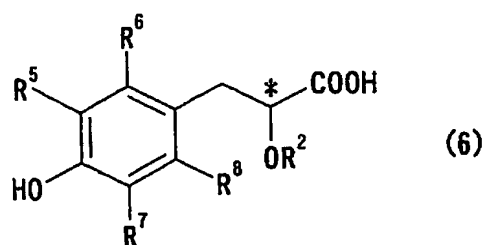
(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 R^3 は炭化水素基を示す。) で表されるグリコール酸類とを反応させた後加水分解して一般式 (9)

【化 12】



(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表されるけい皮酸類又はその塩を製造し、得られた一般式 (9) で表される 4-ヒドロキシけい皮酸類又はその塩を不斉水素化反応させることを特徴とする一般式 (6)

【化 13】



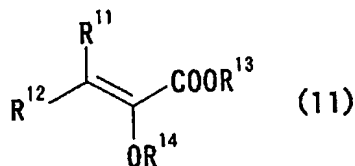
(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示し

、*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類又はその塩の製造方法、及び

【0010】

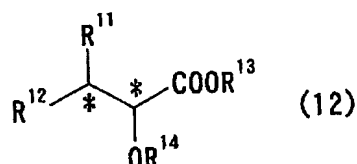
4) 一般式(11)

【化14】



(式中、R¹¹及びR¹²は夫々独立して、水素原子又は置換基を示し、R¹³は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、アルカリ金属又はアルカリ土類金属を示し、R¹⁴は水素原子又は保護基を示す。)で表される α 、 β -不飽和カルボン酸類又はその塩を不斉水素化反応させることを特徴とする一般式(12)

【化15】



(式中、R¹¹及びR¹²は夫々独立して、水素原子又は置換基を示し、R¹³は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は金属原子を示し、R¹⁴は水素原子又は保護基を示し、*は不斉炭素を示す。)で表される光学活性カルボン酸類又はその塩の製造方法。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、医薬中間体として有用な光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類を短工程で収率及び光学純度よく製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

R¹で示される保護基としては、例えば「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS THIRD EDITION (JOHN WILEY & SONS, INC. (1999))」にヒドロキシ保護基として記載されている基等が挙げられる。ヒドロキシ保護基の具体例としては、アルキル基、置換アルキル基、アリール基、置換アリール基、アラールキル基、置換アラールキル基、アシル基、置換アシル基、アルコキシカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、アラールキルオキシカルボニル基、置換アラールキルオキシカルボニル基、複素環基、置換複素環基、置換シリル基、スルホニル基等が挙げられる。

【0013】

アルキル基としては、直鎖状でも、分岐状でも或いは環状でもよい、例えば炭素数1~15、好ましくは炭素数1~10のアルキル基が挙げられ、その具体例としてメチル基、エチル基、n-プロピル基、2-プロピル基、n-ブチル基、2-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、2-ペンチル基、tert-ペンチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、2,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、tert-ヘキシル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2-メチルペンタン-3-イル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

【0014】

アリール基としては、例えば炭素数6～14のアリール基が挙げられ、その具体例としてフェニル基、ナフチル基、アントリル基、ビフェニル基等が挙げられる。

アラルキル基としては、前記アルキル基の少なくとも1個の水素原子が前記アリール基で置換された基が挙げられ、例えば炭素数7～12のアラルキル基が好ましく、具体的にはベンジル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、3-ナフチルプロピル基等が挙げられる。

アシル基としては、直鎖状でも分岐状でも或いは環状でもよい、例えば、脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸等のカルボン酸由来の炭素数1～18のアシル基が挙げられる。その具体例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基、ラウロイル基、ステアロイル基、ベンゾイル基等が挙げられる。

【0015】

アルコキシカルボニル基としては、直鎖状でも分岐状でも或いは環状でもよい、例えば炭素数2～19のアルコキシカルボニル基が挙げられ、その具体例としてメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、2-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、2-エチルヘキシルオキシカルボニル基、ラウリルオキシカルボニル基、ステアリルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。

アリールオキシカルボニル基としては、例えば炭素数7～20のアリールオキシカルボニル基が挙げられ、その具体例としてフェノキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

アラルキルオキシカルボニル基としては、例えば炭素数8～15のアラルキルオキシカルボニル基が挙げられ、その具体例としてベンジルオキシカルボニル基、フェニルエトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0016】

複素環基としては、脂肪族複素環基及び芳香族複素環基が挙げられる。

脂肪族複素環基としては、例えば、炭素数2～14で、異種原子として少なくとも1個、好ましくは1～3個の例えば窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子等のヘテロ原子を含んでいる、5～8員、好ましくは5又は6員の単環の脂肪族複素環基、多環又は縮合環の脂肪族複素環基が挙げられる。脂肪族複素環基の具体例としては、例えば、ピロリジリン-2-オン基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、モルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等が挙げられる。

芳香族複素環基としては、例えば、炭素数2～15で、異種原子として少なくとも1個、好ましくは1～3個の窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子等の異種原子を含んでいる、5～8員、好ましくは5又は6員の単環式ヘテロアリール基、多環式又は縮合環式のヘテロアリール基が挙げられ、その具体例としては、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジリル基、ピリダジリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリル基、フタラジリル基、キナゾリル基、ナフチリジリル基、シンノリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、アクリジリル基、アクリジニル基等が挙げられる。

【0017】

スルホニル基としては、例えば R^a-SO_2- (R^a は炭化水素基、置換炭化水素基又は置換アミノ基を示す。)で表される置換スルホニル基が挙げられる。 R^a で示される炭化水素基、置換炭化水素基及び置換アミノ基については後述する各基と同じであってよい。スルホニル基の具体例としては、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、フェニルスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 等が挙げられる。

【0018】

置換シリル基としては、例えば、シリル基の3個の水素原子がアルキル基、置換アルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、置換シリル基等の炭化水素基等の置換基で置換されたトリ置換シリル基が挙げられる。アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルコキシ基、置換シリル基は、上記で説明した各基と同じである。置換アルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換アルコキシ基については後述する。置換シリル基の具体例としてトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリフェニルシリル基、tert-ブチルメトキシフェニルシリル基、tert-ブトキシジフェニルシリル基等が挙げられる。

置換アルキル基、置換アリール基、置換アラルキル基、置換アシル基、置換アルコシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、置換アラルキルオキシカルボニル基及び置換複素環基は、前記各基における少なくとも1個の水素原子が置換基で置換された基が挙げられる。

【0019】

置換基としては、炭化水素基、置換炭化水素基、ハロゲン原子、ハロゲン化炭化水素基、複素環基、置換複素環基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アラルキルオキシ基、置換アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、置換アリールオキシ基、アシル基、置換アシル基、アシルオキシ基、置換アシルオキシ基、アルコシカルボニル基、置換アルコシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、置換アラルキルオキシカルボニル基、アルキレンジオキシ基、ニトロ基、置換アミノ基、シアノ基、スルホニル基、置換シリル基等が挙げられる。

炭化水素基としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基等が挙げられ、アルキル基、アリール基、アラルキル基等が好ましい。アルキル基、アリール基、アラルキル基は上記で説明した各基と同じである。

【0020】

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

ハロゲン化炭化水素基は、上記炭化水素基の少なくとも1個の水素原子がハロゲン化（例えばフッ素化、塩素化、臭素化、ヨウ素化等）された基が挙げられる。ハロゲン化炭化水素としては、例えば、ハロゲン化アルキル基等が挙げられる。ハロゲン化アルキル基としては、例えば、炭素数1～10のハロゲン化アルキル基が挙げられ、その具体例としては、クロロメチル基、ブromoメチル基、2-クロロエチル基、3-ブromoプロピル基、フルオロメチル基、フルオロエチル基、フルオロプロピル基、フルオロブチル基、フルオロペンチル基、フルオロヘキシル基、フルオロヘプチル基、フルオロオクチル基、フルオロノニル基、フルオロデシル基、ジフルオロメチル基、ジフルオロエチル基、フルオロシクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、ペンタフルオロエチル基、3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブチル基、ペルフルオロ-n-プロピル基、ペルフルオロイソプロピル基、ペルフルオロ-n-ブチル基、ペルフルオロイソブチル基、ペルフルオロ-tert-ブチル基、ペルフルオロ-sec-ブチル基、ペルフルオロペンチル基、ペルフルオロイソペンチル基、ペルフルオロ-tert-ペンチル基、ペルフルオロ-n-ヘキシル基、ペルフルオロイソヘキシル基、ペルフルオロヘプチル基、ペルフルオロオクチル基、ペルフルオロノニル基、ペルフルオロデシル基、2-ペルフルオロオクチルエチル基、ペルフルオロシクロプロピル基、ペルフルオロシクロペンチル基、ペルフルオロシクロヘキシル基等が挙げられる。

【0021】

アルコキシ基としては、直鎖状でも分岐状でも或いは環状でもよい、例えば炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられ、その具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、2-プロポキシ基、n-ブトキシ基、2-ブトキシ基、イソブトキシ基、te

r t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、3-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、5-メチルペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。置換アルコキシ基としては、前記アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が上記置換基で置換されたアルコキシ基が挙げられる。

【0022】

アリールオキシ基としては、例えば炭素数6~14のアリールオキシ基が挙げられ、その具体例としては、フェニルオキシ基、ナフチルオキシ基、アントリルオキシ基等が挙げられる。置換アリールオキシ基としては、前記アリールオキシ基の少なくとも1個の水素原子が上記置換基で置換されたアリールオキシ基が挙げられる。

アラルキルオキシ基としては、例えば炭素数7~12のアラルキルオキシ基が挙げられ、その具体例としては、ベンジルオキシ基、2-フェニルエトキシ基、1-フェニルプロポキシ基、2-フェニルプロポキシ基、3-フェニルプロポキシ基、1-フェニルブトキシ基、2-フェニルブトキシ基、3-フェニルブトキシ基、4-フェニルブトキシ基、1-フェニルペンチルオキシ基、2-フェニルペンチルオキシ基、3-フェニルペンチルオキシ基、4-フェニルペンチルオキシ基、5-フェニルペンチルオキシ基、1-フェニルヘキシルオキシ基、2-フェニルヘキシルオキシ基、3-フェニルヘキシルオキシ基、4-フェニルヘキシルオキシ基、5-フェニルヘキシルオキシ基、6-フェニルヘキシルオキシ基等が挙げられる。置換アラルキルオキシ基としては、前記アラルキルオキシ基の少なくとも1個の水素原子が上記置換基で置換されたアラルキルオキシ基が挙げられる。

【0023】

複素環基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、スルホニル基、置換シリル基は上記で説明した各基と同じである。

アシルオキシ基としては、脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸等のカルボン酸由来の例えば炭素数2~18のアシルオキシ基が挙げられ、その具体例としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、ラウロイルオキシ基、ステアロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等が挙げられる。

【0024】

置換アミノ基としては、アミノ基の1個又は2個の水素原子が保護基等の置換基で置換されたアミノ基が挙げられる。保護基としては、アミノ保護基として用いられるものであれば何れも使用可能であり、例えば「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS THIRD EDITION (JOHN WILEY & SONS, INC. (1999))」にアミノ保護基として記載されているものが挙げられる。アミノ保護基の具体例としては、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、スルホニル基等が挙げられる。

上記アミノ保護基におけるアルキル基、アリール基及びアラルキル基は上記炭化水素基で説明した各基と同じである。また、アシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基及びアラルキルオキシカルボニル基も上記で説明した各基と同じである。

上記アミノ保護基としてのスルホニル基としては、上記置換基におけるスルホニル基と同意義であってよい。

【0025】

アルキル基で置換されたアミノ基、即ちアルキル基置換アミノ基の具体例としては、N-メチルアミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアミノ基、N-シクロヘキシルアミノ基等のモノ又はジアルキルアミノ基が挙げられる。アリール基で置換されたアミノ基、即ちアリール基置換アミノ基の具体例としては、N-フェニルアミノ基、N, N-ジフェニルアミノ基、N-ナフチルアミノ基、

N-ナフチル-N-フェニルアミノ基等のモノ又はジアリールアミノ基が挙げられる。アラルキル基で置換されたアミノ基、即ちアラルキル基置換アミノ基の具体例としては、N-ベンジルアミノ基、N, N-ジベンジルアミノ基等のモノ又はジアラルキルアミノ基が挙げられる。アシル基で置換されたアミノ基、即ちアシルアミノ基の具体例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等が挙げられる。アルコキシカルボニル基で置換されたアミノ基、即ちアルコキシカルボニルアミノ基の具体例としては、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、n-プロポキシカルボニルアミノ基、n-ブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、ペンチルオキシカルボニルアミノ基、ヘキシルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

【0026】

アリールオキシカルボニル基で置換されたアミノ基、即ちアリールオキシカルボニルアミノ基の具体例としては、アミノ基の1個の水素原子が前記したアリールオキシカルボニル基で置換されたアミノ基が挙げられ、その具体例としてフェノキシカルボニルアミノ基、ナフチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

アラルキルオキシカルボニル基で置換されたアミノ基、即ちアラルキルオキシカルボニルアミノ基の具体例としては、ベンジルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

スルホニル基置換アミノ基の具体例としては、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等が挙げられる。

【0027】

置換基がアルケレンジオキシ基である場合は、例えば上記アリール基やアラルキル基中の芳香環の隣接した2個の水素原子がアルケレンジオキシ基で置換される。アルケレンジオキシ基としては、例えば炭素数1~3のアルケレンジオキシ基が挙げられ、その具体例としては、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、トリメチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等が挙げられる。

置換炭化水素基、置換複素環基、置換アルコキシ基、置換アラルキルオキシ基、置換アリールオキシ基、置換アシル基、置換アシルオキシ基、置換アルコキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基及び置換アラルキルオキシカルボニル基は、上記炭化水素基、複素環基、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アシル基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基及びアラルキルオキシカルボニル基の夫々の少なくとも1個の水素原子が上記置換基で置換された各基が挙げられる。

【0028】

R^2 で示されるアルキル基としては、直鎖状でも、分岐状でもよい、例えば炭素数1~4のアルキル基が挙げられ、その具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、2-プロピル基、n-ブチル基、2-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

R^3 で示される炭化水素基としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基等が挙げられ、アルキル基、アリール基、アラルキル基等が好ましい。アルキル基、アリール基、アラルキル基は上記で説明した各基と同じである。

$\text{R}^5 \sim \text{R}^8$ で示される置換基としては、炭化水素基、置換炭化水素基、複素環基、置換複素環基等が挙げられる。炭化水素基、置換炭化水素基、複素環基、置換複素環基は、上記 R^1 における保護基で説明した各基と同義であってよい。

【0029】

本発明で用いられる上記一般式(1)で表されるベンズアルデヒド類の具体例としては、4-tert-ブトキシベンズアルデヒド、4-ベンジルオキシベンズアルデヒド、4-ベンジルオキシ-3-メチルベンズアルデヒド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド等が挙げられる。

ンズアルデヒド、4-[2-(9H-アクリジン-10-イル)エトキシ]ベンズアルデヒド、4-[3-(4-フェノキシフェノキシ)プロポキシ]ベンズアルデヒド、4-(2-プロモエトキシ)ベンズアルデヒド、4-(2-プロモプロポキシ)ベンズアルデヒド、4-(2-クロロエトキシ)ベンズアルデヒド、4-(2-クロロプロポキシ)ベンズアルデヒド、4-(2-ヨードエトキシ)ベンズアルデヒド、4-(2-ヨードプロポキシ)ベンズアルデヒド、4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド、4-(2-ヒドロキシプロポキシ)ベンズアルデヒド、等が挙げられる。

【0030】

本発明で用いられる上記一般式(2)で表されるグリコール酸類の具体例としては、メトキシ酢酸メチル、メトキシ酢酸エチル、メトキシ酢酸プロピル、メトキシ酢酸イソプロピル、メトキシ酢酸ブチル、メトキシ酢酸tert-ブチル、エトキシ酢酸メチル、エトキシ酢酸エチル、エトキシ酢酸プロピル、エトキシ酢酸イソプロピル、エトキシ酢酸ブチル、エトキシ酢酸tert-ブチル、プロポキシ酢酸メチル、プロポキシ酢酸エチル、プロポキシ酢酸プロピル、プロポキシ酢酸イソプロピル、プロポキシ酢酸ブチル、プロポキシ酢酸tert-ブチル、ブトキシ酢酸メチル、ブトキシ酢酸エチル、ブトキシ酢酸プロピル、ブトキシ酢酸イソプロピル、ブトキシ酢酸ブチル、ブトキシ酢酸tert-ブチル、tert-ブトキシ酢酸メチル、tert-ブトキシ酢酸エチル、tert-ブトキシ酢酸プロピル、tert-ブトキシ酢酸イソプロピル、tert-ブトキシ酢酸ブチル、tert-ブトキシ酢酸tert-ブチル、イソプロポキシ酢酸メチル、イソプロポキシ酢酸エチル、イソプロポキシ酢酸プロピル、イソプロポキシ酢酸イソプロピル、イソプロポキシ酢酸ブチル、イソプロポキシ酢酸tert-ブチル等が挙げられる。

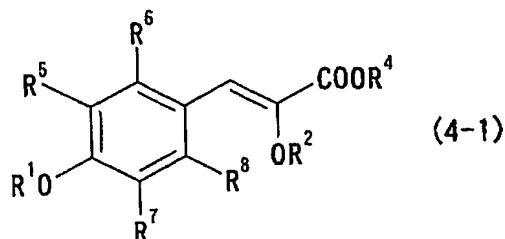
【0031】

本発明で用いられる上記一般式(4)で表されるけい皮酸類又はその塩における、上記一般式(4)で表されるけい皮酸類の具体例としては、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-プロポキシアクリル酸、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-イソプロポキシアクリル酸、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-tert-ブトキシアクリル酸、3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸、3-(4-ベンジルオキシ-3-メチルフェニル)-2-メトキシアクリル酸、2-メトキシ-3-[4-[3-(4-フェノキシフェノキシ)プロポキシ]フェニル]アクリル酸、3-[4-[2-(9H-アクリジン-10-イル)エトキシ]フェニル]-2-メトキシアクリル酸、3-[4-(2-プロモエトキシ)フェニル]-2-メトキシアクリル酸、3-[4-(2-プロモプロポキシ)フェニル]-2-メトキシアクリル酸、3-[4-(2-クロロエトキシ)フェニル]-2-メトキシアクリル酸、3-[4-(2-クロロプロポキシ)フェニル]-2-メトキシアクリル酸、3-[4-(2-ヨードエトキシ)フェニル]-2-メトキシアクリル酸、3-[4-(2-ヨードプロポキシ)フェニル]-2-メトキシアクリル酸、3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-2-メトキシアクリル酸、3-[4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-2-メトキシアクリル酸等が挙げられる。

【0032】

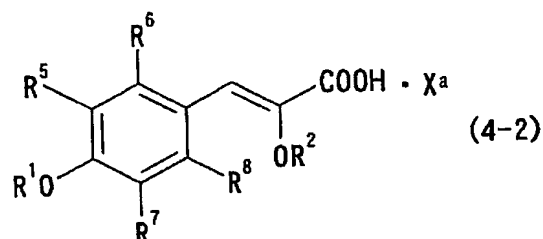
一般式(4)で表されるけい皮酸類の塩は、アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩等の金属塩やアンモニウム塩等が挙げられる。これらの塩を構造式で表すと、例えば、一般式(4-1)

【化 16】



(式中、 R^4 はアルカリ金属又はアルカリ土類金属等の金属原子を示し、 R^1 、 R^2 及び $R^5 \sim R^8$ は前記と同じ。) で表されるけい皮酸類のアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩等の金属塩、一般式 (4-2)

【化 17】



(式中、 X^a はアミンを示し、 R^1 、 R^2 及び $R^5 \sim R^8$ は前記と同じ。) で表されるけい皮酸類のアミン塩等で示される。

【0033】

R^4 で示されるアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム等が挙げられる。

アルカリ土類金属としては、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、ベリリウム等が挙げられる。

X^a で示されるアミンとしては、アンモニア、例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジ(2-エチルヘキシル)アミン、ヘキサデシルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N-(2-エチルヘキシル)アミン、N-メチルモルホリン等の脂肪族アミン類、例えば、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の芳香族アミン類、例えばピペリジン等の飽和複素環アミン類等が挙げられる。

【0034】

一般式 (4-1) で表されるけい皮酸類のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩等の金属塩の具体例としては、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ナトリウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸リチウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸カリウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ルビジウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸セシウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ベリリウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸マグネシウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸カルシウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ストロンチウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸バリウム等が挙げられる。

【0035】

一般式 (4-2) で表されるけい皮酸類のアミン塩の具体例としては、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸アンモニウム塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸メチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸エチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸

) -2-メトキシアクリル酸プロピルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ブチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸シクロヘキシルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ジメチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ジエチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ジイソプロピルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸トリメチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸トリエチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸トリブチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ピリジン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ジメチルアミノピリジン塩等が挙げられる。

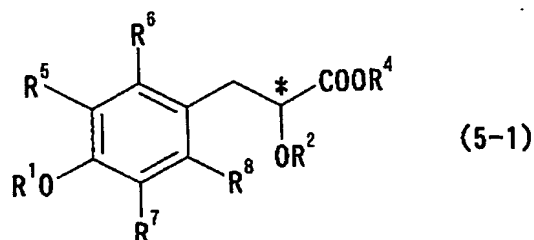
【0036】

本発明で用いられる一般式(5)で表される光学活性フェニルプロピオン酸類又はその塩における、上記一般式(5)で表される光学活性フェニルプロピオン酸類の具体例としては、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシプロピオン酸、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-tert-ブトキシプロピオン酸、3-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸、3-(4-ベンジルオキシ-3-メチルフェニル)-2-メトキシプロピオン酸、2-メトキシ-3-{4-[3-(4-フェノキシフェノキシ)プロポキシフェニル]}プロピオン酸、3-{4-[2-(9H-アクリジン-10-イル)エトキシ]}フェニル}-2-メトキシプロピオン酸等が挙げられる。

【0037】

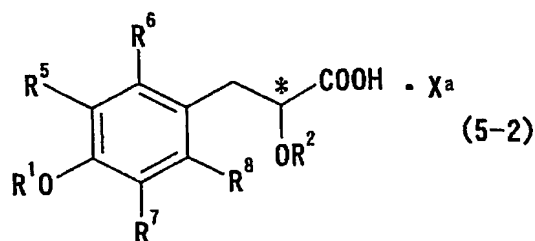
一般式(5)で表される光学活性フェニルプロピオン酸類の塩は、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩等の金属塩やアンモニウム塩等が挙げられる。これらの塩を構造式で表すと、例えば、一般式(5-1)

【化18】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 $R^5 \sim R^8$ 及び*は前記と同じ。)で表される光学活性フェニルプロピオン酸類のアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩等の金属塩、一般式(5-2)

【化19】



(式中、 R^1 、 R^2 、 $R^5 \sim R^8$ 、 X^a 及び*は前記と同じ。)で表される光学活性フェニルプロピオン酸類のアミン塩等で示される。

【0038】

一般式(5-1)で表される光学活性フェニルプロピオン酸類のアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩等の金属塩の具体例としては、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ナトリウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸リチウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸カリウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸セシウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ベリリウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸マグネシウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸カルシウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ストロンチウム、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸バリウム等が挙げられる。

【0039】

一般式(5-2)で表される光学活性フェニルプロピオン酸類のアミン塩の具体例としては、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸アンモニウム塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸メチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸エチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸プロピルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ブチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸シクロヘキシルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ジメチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ジエチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ジイソプロピルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸トリメチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸トリエチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸トリブチルアミン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ピリジン塩、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ジメチルアミノピリジン塩等が挙げられる。

【0040】

本発明で用いられる上記一般式(7)で表される4-ヒドロキシベンズアルデヒド類の具体例としては、4-ヒドロキシベンズアルデヒド、2-メチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、3-メチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、2-エチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、3-エチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、2-メトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、3-メトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、2-ニトロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、3-ニトロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、3-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、2-ニトロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド、3-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド等が挙げられる。

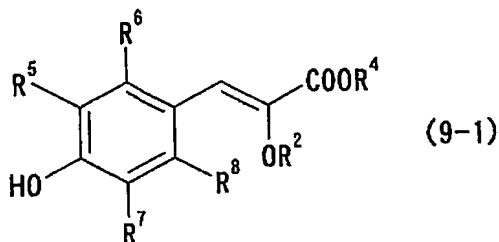
【0041】

本発明で用いられる上記一般式(9)で表される4-ヒドロキシけい皮酸類又はその塩における上記一般式(9)で表される4-ヒドロキシけい皮酸類の具体例としては、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-エトキシプロピオン酸、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロポキシプロピオン酸、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロポキシプロピオン酸、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブトキシプロピオン酸、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-tert-ブトキシプロピオン酸等が挙げられる。

【0042】

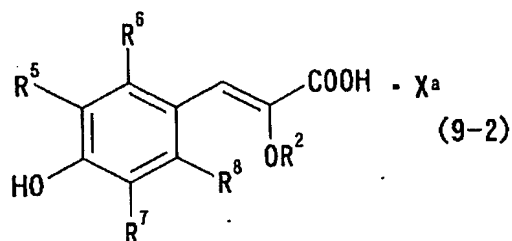
一般式(9)で表される4-ヒドロキシけい皮酸類の塩は、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩等の金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。これらの塩を構造式で表すと、例えば、一般式(9-1)

【化 20】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び $R^5 \sim R^8$ は前記と同じ。) で表される 4-ヒドロキシけい皮酸類のアルカリ金属塩やアルカリ土類金属塩等の金属塩、一般式 (9-2)

【化 21】



(式中、 R^1 、 R^2 、 $R^5 \sim R^8$ 及び X^a は前記と同じ。) で表される 4-ヒドロキシけい皮酸類のアミン塩等で示される。

【0043】

一般式 (9-1) で表される 4-ヒドロキシけい皮酸類のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩等の金属塩の具体例としては、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ナトリウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸リチウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸カリウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ルビジウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸セシウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ペリリウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸マグネシウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸カルシウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ストロンチウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸バリウム等が挙げられる。

【0044】

一般式 (9-2) で表される 4-ヒドロキシけい皮酸類のアミン塩の具体例としては、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸アンモニウム塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸メチルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸エチルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸プロピルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ブチルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸シクロヘキシルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ジメチルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ジエチルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ジイソプロピルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸トリメチルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸トリエチルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸トリブチルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ピリジン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ジメチルアミノピリジン塩等が挙げられる。

【0045】

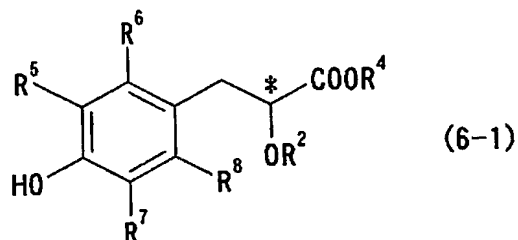
本発明の製造方法で得られる上記一般式 (6) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類又はその塩における、一般式 (6) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類の具体例としては、3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類

エニル) - 2 - メトキシプロピオン酸、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - エトキシプロピオン酸、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - プロポキシプロピオン酸、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - イソプロポキシプロピオン酸、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ブトキシプロピオン酸、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - tert - ブトキシプロピオン酸等が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

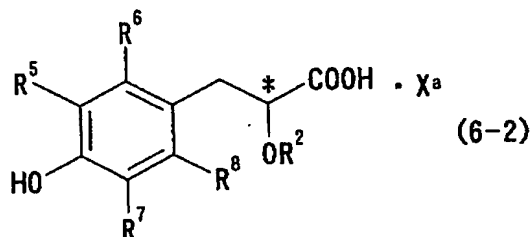
【0046】
一般式(6)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類の塩は、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩等の金属塩及びアンモニウム塩等が挙げられる。これらの塩を構造式で表すと、例えば、一般式(6-1)

【化 2 2】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 $R^5 \sim R^8$ 及び*は前記と同じ。)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩等の金属塩、一般式(6-2)

【化 2 3】



(式中、 R^1 、 R^2 、 $R^5 \sim R^8$ 、 X^a 及び*は前記と同じ。)で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類のアミン塩等で示される。

【 0 0 4 7 】

【0047】
一般式(6-1)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩等の金属塩の具体例としては、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ナトリウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸リチウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸カリウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ルビジウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸セシウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ベリリウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸マグネシウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸カルシウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ストロンチウム、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸バリウム等が挙げられる。

【 0 0 4 8 】

【0048】
一般式(6-2)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類のアミン塩の具体例としては、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸アンモニウム塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸メチルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸エチルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸プロピルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ブチルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸シクロヘキシルアミン塩、3-(4-ヒドロキシフ

エニル)ー2ーメトキシプロピオン酸ジメチルアミン塩、3ー(4ーヒドロキシフェニル)ー2ーメトキシプロピオン酸ジエチルアミン塩、3ー(4ーヒドロキシフェニル)ー2ーメトキシプロピオン酸ジイソプロピルアミン塩、3ー(4ーヒドロキシフェニル)ー2ーメトキシプロピオン酸トリメチルアミン塩、3ー(4ーヒドロキシフェニル)ー2ーメトキシプロピオン酸トリエチルアミン塩、3ー(4ーヒドロキシフェニル)ー2ーメトキシプロピオン酸トリブチルアミン塩、3ー(4ーヒドロキシフェニル)ー2ーメトキシプロピオン酸ピリジン塩、3ー(4ーヒドロキシフェニル)ー2ーメトキシプロピオン酸ジメチルアミノピリジン塩等が挙げられる。

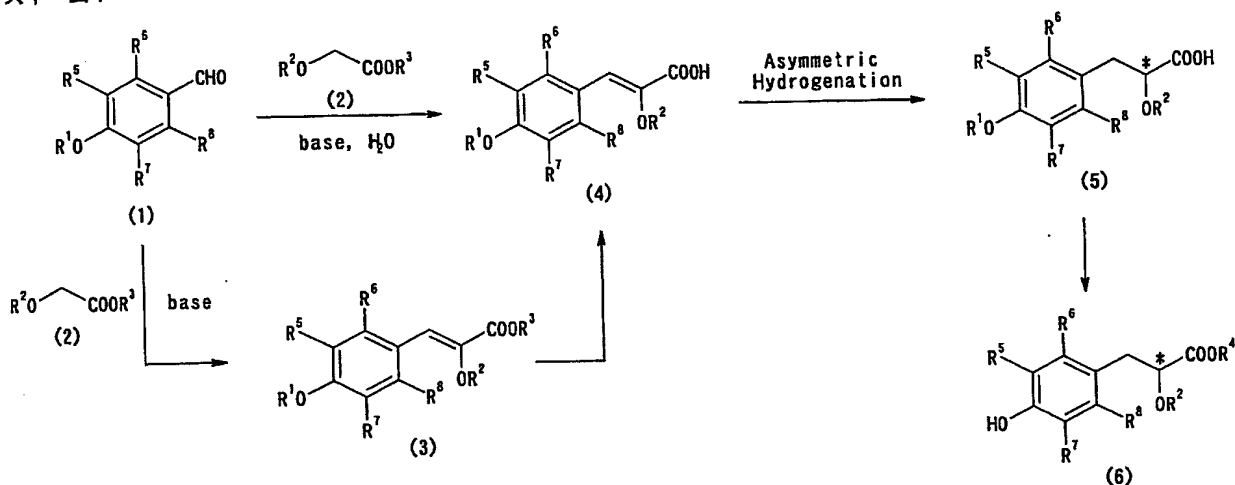
【0049】

本発明の製造方法を下記スキームを用いて説明する。

スキーム1

【化24】

スキーム1



【0050】

一般式(1)で表されるベンズアルデヒド類と一般式(2)で表されるグリコール酸類とを適当な溶媒中、塩基の存在下で反応させた後、加水分解して一般式(4)で表されるけい皮酸類又はその塩を製造する。

一般式(1)で表されるベンズアルデヒド類及び一般式(2)で表されるグリコール酸類の使用量は、ベンズアルデヒド類に対して、通常グリコール酸類を1～10当量、好ましくは1～5当量の範囲から適宜選択される。

【0051】

溶媒としては、例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、デカン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、o-ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、エチレングリコールジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキソラン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、2-エトキシエタノール等のアルコール類、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,2-プロパンジオール、グリセリン等の多価アルコール類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、N,N-ジメチルホルムアミド、ホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル等の含シアノ有機化合物類等が挙げられる。これら溶媒は、夫々単独で用いても二種以上適宜組み合わせ用いてもよい。

溶媒の使用量は、ベンズアルデヒド類に対して、通常0.1～100倍、好ましくは1～20倍の範囲から適宜選択される。

【0052】

塩基としては、無機塩基、有機塩基等が挙げられる。無機塩基としては、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等が挙げられる。有機塩基としては、カリウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムイソプロポキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、カリウムナフタレニド、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸マグネシウム、酢酸カルシウム等のアルカリ・アルカリ土類金属の塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン、ピペリジン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン、トリ-*n*-ブチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機アミン類、水素化ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物類、臭化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、臭化プロピルマグネシウム、メチルリチウム、エチルリチウム、プロピルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等の有機金属化合物類、4級アンモニウム塩等が挙げられる。

【0053】

塩基の使用量は、グリコール酸類に対して、通常 0.01~10 当量、好ましくは 1~5 当量の範囲から適宜選択される。

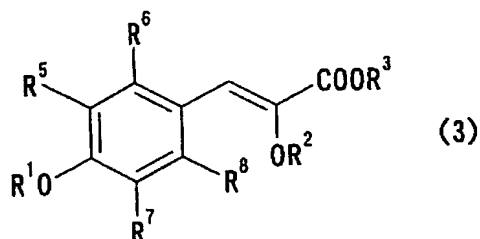
反応温度は、通常 0℃~使用する溶媒の沸点、好ましくは 20~80℃の範囲から適宜選択される。

反応時間は、通常 0.1~48 時間、好ましくは 1~10 時間の範囲から適宜選択される。

【0054】

一般式 (1) で表されるベンズアルデヒド類と一般式 (2) で表されるグリコール酸類との反応は、反応後、後処理、精製等を必要に応じて行って得られる一般式 (3)

【化 25】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び $R^5 \sim R^8$ は前記と同じ。) で表されるけい皮酸エステル類を単離した後、加水分解して一般式 (4) で表されるけい皮酸類又はその塩を製造してもよい。あるいは、一般式 (3) で表されるけい皮酸エステル類を単離せずに、水を加えて加水分解してもよい。

加水分解は、水の他に、更に上記塩基を加えて行ってもよい。

【0055】

一般式 (3) で表されるけい皮酸エステル類の具体例としては、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸メチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸エチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸プロピル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸 *tert*-ブチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸 *tert*-ブチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸メチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸エチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸プロピル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸 *tert*-ブチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸 *tert*-ブチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-プロポキシアクリル酸メチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-プロポキシアクリル酸エチル、

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-プロポキシアクリル酸プロピル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-プロポキシアクリル酸ブチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-プロポキシアクリル酸tert-ブチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブトキシアクリル酸メチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブトキシアクリル酸エチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブトキシアクリル酸プロピル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブトキシアクリル酸ブチル、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブトキシアクリル酸tert-ブチル等が挙げられる。

【0056】

加水分解は、一般式(3)で示されるけい皮酸エステル類をアルコール溶媒中で水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ水溶液等の上記塩基の水溶液により加水分解を行えばよい。

得られた一般式(4)で表されるけい皮酸類又はその塩は、カルボキシ基フリーの一般式(4)で表されるけい皮酸類、及び一般式(4-1)で表されるけい皮酸類の金属塩及び/又は一般式(4-2)で表されるけい皮酸類のアミン塩との混合物であってもよい。

また、得られた一般式(4)で表されるけい皮酸類は、必要に応じて、上記塩基の水溶液を用いて、前記一般式(4)で表されるけい皮酸類を上記一般式(4-1)で表されるけい皮酸類の金属塩又は一般式(4-2)で表されるけい皮酸類のアミン塩としても、あるいは一般式(4)で表されるけい皮酸類の塩とは異なる塩を形成させてもよい。

尚、一般式(4)で表されるけい皮酸類は、必要に応じて後処理等を行ってもよい。

【0057】

次に、得られた一般式(4)で表されるけい皮酸類又はその塩を不斉水素化反応させることにより、上記一般式(5)で表される光学活性フェニルプロピオン酸類又はその塩を製造する。

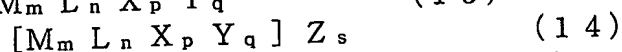
不斉水素化反応は、不斉触媒の存在下で行うことにより、上記一般式(5)で表される光学活性フェニルプロピオン酸類又はその塩を効率よくかつ不斉収率よく得ることができる。不斉触媒は、不斉水素化触媒が好ましい。

不斉水素化触媒は、不斉遷移金属錯体が好ましく用いられる。前記不斉遷移金属錯体は、遷移金属と不斉配位子とを含有する錯体が好ましく用いられ、また、該不斉遷移金属錯体はin situで不斉水素化反応に用いてもよい。

前記遷移金属錯体における遷移金属は、中でも元素周期表の第VIII族の金属が好ましい。

【0058】

遷移金属錯体としては、例えば下記一般式(13)又は(14)で表される化合物が挙げられる。



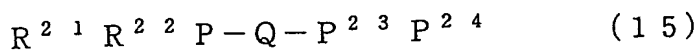
上記式中、Mは第VIII族の遷移金属を示し、Lは不斉配位子を示し、Xはハロゲン原子、カルボキシラート基、アリル基、1,5-シクロオクタジエン又はノルボルナジエンを示し、Yは配位子を示し、Zはアニオンを示し、m、n、p、q及びsは0~5の整数を示す。

一般式(13)及び(14)において、Mで示される元素周期表の第VIII族の遷移金属としては、同一又は異なって、ルテニウム(Ru)、ロジウム(Rh)、イリジウム(Ir)、パラジウム(Pd)、ニッケル(Ni)等が挙げられる。

Lで示される不斉配位子は、同一又は異なって、単座配位子、二座配位子等が挙げられる。好ましい不斉配位子は、光学活性ホスフィン配位子等が挙げられ、より好ましくは光学活性二座ホスフィン配位子等が挙げられる。

【0059】

光学活性二座ホスフィン配位子としては、例えば下記一般式(15)で表されるホスフィン化合物が挙げられる。



(式中、 $R^{2\ 1} \sim R^{2\ 4}$ は夫々独立して、炭化水素基、置換炭化水素基、複素環基又は置換複素環基を示し、Qはスペーサーを示す。)

$R^{2\ 1} \sim R^{2\ 4}$ で示される炭化水素基、置換炭化水素基、複素環基及び置換複素環基としては、上記一般式(1)における R^1 及び $R^5 \sim R^8$ で説明した各基と同義であってよい。

【0060】

Qで示されるスペーサーとしては、アルキレン基、アリーレン基等の置換基を有していてもよい2価の有機基等が挙げられる。

アルキレン基としては、例えば炭素数1~6のアルキレン基が挙げられ、その具体例としてはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。アリーレン基としては、例えば炭素数6~20のアリーレン基が挙げられ、その具体例としては、フェニレン基、ビフェニルジイル基、ピナフタレンジイル基等が挙げられる。これら2価の有機基は上記したような置換基で置換されていてもよい。また、前記2価の有機基は、該有機基の末端又は鎖中の任意の位置に酸素原子、カルボニル基等の基を少なくとも1個有していてもよい。

【0061】

不斉配位子の具体例としては、シクロヘキシルアニシルメチルホスフィン(CAMP)、1, 2-ビス(アニシルフェニルホスフィノ)エタン(DIPAMP)、1, 2-ビス(アルキルメチルホスフィノ)エタン(BisP*)、2, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(CHIRAPHOS)、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(PROPHOS)、2, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)-5-ノルボルネン(NORPHOS)、2, 3-O-イソプロピリデン-2, 3-ジヒドロキシ-1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(DIOP)、1-シクロヘキシル-1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(CYCPHOS)、1-置換-3, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ピロリジン(DEGPHOS)、2, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタン(SKEWPHOS)、1, 2-ビス(置換ホスホラノ)ベンゼン(DuPHOS)、1, 2-ビス(置換ホスホラノ)エタン(BPE)、1-(置換ホスホラノ)-2-(ジフェニルホスフィノ)ベンゼン(UCAP-Ph)、1-(ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ)-2-(置換ホスホラノ)ベンゼン(UCAP-DM)、1-(置換ホスホラノ)-2-(ビス(3, 5-ジ(t-ブチル)-4-メトキシフェニル)ホスフィノ)ベンゼン(UCAP-DTBM)、1-(置換ホスホラノ)-2-(ジ-ナフタレン-1-イル-ホスフィノ)ベンゼン(UCAP-(1-Nap))、1-[1', 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアミン(BPPFA)、1-[1', 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルアルコール(BPPFOH)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ジシクロペンタン(BICP)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ピナフチル(BINAP)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-(5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8', -オクタヒドロピナフチル)(H₈-BINAP)、2, 2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ピナフチル(TOL-BINAP)、2, 2'-ビス(ジ(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ)-1, 1'-ピナフチル(DM-BINAP)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-6, 6'-ジメチル-1, 1'-ビフェニル(BICHEP)、((5, 6), (5' 6'))-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2, 2'-ジイル(ビスジフェニルホスフィン)(SEGP HOS)、((5, 6), (5' 6'))-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2, 2'-ジイル(ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィン)(DM-SEGP HOS)、((5, 6), (5' 6'))-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2, 2'-ジイル(ビス(3, 5-ジ(t-ブチル)-4-メトキシフェニル)ホスフィン)(DTBM-SEGP HOS)等が挙げられる。

【0062】

不斉配位子は、上記光学活性二座ホスフィン配位子の他に、ビス複素環化合物も使用可能である。

Yで示される配位子としては、同一又は異なって、芳香族化合物、オレフィン化合物等の中性配位子が挙げられる。芳香族化合物としては、ベンゼン、p-シメン、1, 3, 5-トリメチルベンゼン(メシチレン)、ヘキサメチルベンゼン等が挙げられる。オレフィン化合物としては、エチレン、1, 5-シクロオクタジエン、シクロペンタジエン、ノルボルナジエン等が挙げられる。その他の中性配位子としては、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、クロロホルム等が挙げられる。

【0063】

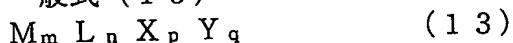
Xで示されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

一般式(14)において、Zで示されるアニオンとしては、Zは BF_4 、 ClO_4 、 OTf 、 PF_6 、 SbF_6 、 BPh_4 、 Cl 、 Br 、 I 、 I_3 、スルホネート等が挙げられる。ここで、 Tf は、トリフラート基(SO_2CF_3)を示す。

【0064】

以下に、上記遷移金属錯体の好ましい態様を説明する。

[1] 一般式(13)



1) MがIrあるいはRhのとき、XはCl、Br又はIであり、Lが単座配位子の場合には $m=p=2$ 、 $n=4$ 、 $q=0$ であり、Lが二座配位子の場合には $m=n=p=2$ 、 $q=0$ である。

2) MがRuのとき、(i) XはCl、Br又はIであり、Yはトリアルキルアミノ基を示し、Lが単座配位子の場合には $m=2$ 、 $n=p=4$ 、 $q=1$ であり、Lが二座配位子の場合には $m=n=2$ 、 $p=4$ 、 $q=1$ である。

(ii) XはCl、Br又はIを示し、Yはピリジル基あるいは環置換ピリジル基を示し、Lが単座配位子の場合には $m=1$ 、 $n=p=2$ 、 $q=2$ 、Lが二座配位子の場合には $m=n=1$ 、 $p=2$ 、 $q=2$ である。

(iii) Xはカルボキシラート基であり、Lが単座配位子の場合には $m=1$ 、 $n=p=2$ 、 $q=0$ であり、Lが二座配位子の場合には $m=n=1$ 、 $p=2$ 、 $q=0$ である。

(iv) XはCl、Br又はIであり、Lが単座配位子の場合には $m=p=2$ 、 $n=4$ 、 $q=0$ であり、Lが二座配位子の場合には $m=n=p=2$ 、 $q=0$ である。

【0065】

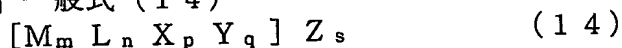
3) MがPdのとき、(i) XはCl、Br又はIであり、Lが単座配位子の場合には $m=1$ 、 $n=2$ 、 $p=2$ 、 $q=0$ であり、Lが二座配位子の場合には $m=n=1$ 、 $p=2$ 、 $q=0$ である。

(ii) Xはアリル基であり、Lが単座配位子の場合には $m=p=2$ 、 $n=4$ 、 $q=0$ であり、Lが二座配位子の場合には $m=n=p=2$ 、 $q=0$ である。

4) MがNiのとき、XはCl、BrあるいはIであり、Lが単座配位子の場合には $m=1$ 、 $n=2$ 、 $p=2$ 、 $q=0$ であり、Lが二座配位子の場合には $m=n=1$ 、 $p=2$ 、 $q=0$ である。

【0066】

[2] 一般式(14)



1) MがIrあるいはRhのとき、Xは1, 5-シクロオクタジエン又はノルボルナジエンであり、Zは BF_4 、 ClO_4 、 OTf 、 PF_6 、 SbF_6 又は BPh_4 であり、 $m=n=p=s=1$ 、 $q=0$ 又は $m=s=1$ 、 $n=2$ 、 $p=q=0$ である。

2) MがRuのとき、(i) XはCl、Br又はIであり、Yは芳香族化合物、オレフィン化合物等の中性配位子を示し、ZはCl、Br、I、 I_3 、スルホネートであり、Lが単座配位子の場合には $m=p=s=q=1$ であり、 $n=2$ であり、Lが二座配位子の場合

には $m=n=p=s=q=1$ である。

(i) Zは BF_4 、 ClO_4 、 OTf 、 PF_6 、 SbF_6 又は BPh_4 で、Lが単座配位子の場合には $m=1$ 、 $n=2$ 、 $p=q=0$ 、 $s=2$ であり、Lが二座配位子の場合には $m=n=1$ 、 $p=q=0$ 、 $s=2$ である。

3) MがPd及びNiのとき、(i) Zは BF_4 、 ClO_4 、 OTf 、 PF_6 、 SbF_6 又は BPh_4 であり、Lが単座配位子の場合には $m=1$ 、 $n=2$ 、 $p=q=0$ 、 $s=2$ であり、Lが二座配位子の場合には $m=n=1$ 、 $p=q=0$ 、 $s=2$ である。

【0067】

これらの遷移金属錯体は、公知の方法を用いて製造することができる。

尚、以下に示す遷移金属錯体の式中使用されている記号は、それぞれ、Lは不斉配位子を、codは1, 5-シクロオクタジエンを、nbdはノルボルナジエンを、Tfはトリフラート基 (SO_2CF_3) を、Phはフェニル基を、Acはアセチル基を夫々示す。また、具体例としては煩雑さを避けるために不斉配位子として二座配位子を用いたものを挙げる。

【0068】

ロジウム錯体:

ロジウム錯体は、日本化学会編「第4版 実験化学講座」、第18巻、有機金属錯体、339-344頁、1991年(丸善)等に記載の方法に従って製造することができる。具体的には、ビス(シクロオクター-1, 5-ジエン)ロジウム(I) テトラフロロホウ酸塩と不斉配位子とを反応させることにより得ることができる。

ロジウム錯体の具体例としては、例えば以下のものを挙げるができる。

$[\text{Rh}(\text{L})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{L})\text{Br}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{L})\text{I}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{L})]\text{OTf}$

【0069】

ルテニウム錯体:

ルテニウム錯体は、文献(T. Ikariya, Y. Ishii, H. Kawan o, T. Arai, M. Saburi, S. Yoshikawa, and S. Akutagawa, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, 922)等に記載の方法に従って得ることができる。具体的には、 $[\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2]_n$ と不斉配位子とをトリエチルアミンの存在下、トルエン溶媒中で加熱還流することにより製造することができる。

また、文献(K. Mashima, K. Kusano, T. Ohta, R. Noyori, H. Takaya, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 1208)に記載の方法によっても得ることができる。具体的には、 $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{I}_2]_2$ と不斉配位子とを塩化メチレン及びエタノール中で加熱攪拌することにより得ることができる。ルテニウム錯体の具体例としては、例えば以下のものを挙げるができる。

$\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{L})$ 、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_{14}(\text{L})_2\text{NEt}_3$ 、 $[\text{RuCl}(\text{benzene})(\text{L})]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{benzene})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuI}(\text{benzene})(\text{L})]\text{I}$ 、 $[\text{RuCl}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{Cl}$ 、 $[\text{RuBr}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{Br}$ 、 $[\text{RuI}(\text{p-cymene})(\text{L})]\text{I}$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{BF}_4)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{ClO}_4)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{PF}_6)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{BPh}_4)_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{L})](\text{OTf})_2$ 、 $\text{Ru}(\text{OCOCF}_3)_2(\text{L})$ 、 $[\{\text{RuCl}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{Me}_2\text{NH}_2]$ 、 $[\{\text{RuCl}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{Et}_2\text{NH}_2]$

【0070】

イリジウム錯体:

イリジウム錯体は、文献(K. Mashima, T. Akutagawa, X. Zhang, T. Taketomi, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, J. Organomet. Chem., 1992, 428, 213)等に記載の方法に従って得ることができる。具体的には、不斉配位子と $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ とを、テトラヒドロフラン中で攪拌反応させることにより得ることができる。

イリジウム錯体の具体例としては、例えば以下のものを挙げることができる。

$[\text{Ir}(\text{L})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Ir}(\text{L})\text{Br}]_2$ 、 $[\text{Ir}(\text{L})\text{I}]_2$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{L})]\text{OTf}$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BF}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{ClO}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{PF}_6$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{BPh}_4$ 、 $[\text{Ir}(\text{nbd})(\text{L})]\text{OTf}$

【0071】

パラジウム錯体:

パラジウム錯体は、文献(Y. Uozumi and T. Hayashi, J. Am. Chem. Soc., 1991, 9887)等に記載の方法に従って得ることができる。具体的には、不斉配位子と π -アリルパラジウムクロリドとを反応させることにより得ることができる。

パラジウム錯体の具体例としては、例えば以下のものを挙げることができる。

$\text{PdCl}_2(\text{L})$ 、 $(\pi\text{-allyl})\text{Pd}(\text{L})$ 、 $[(\text{Pd}(\text{L}))]\text{BF}_4$ 、 $[(\text{Pd}(\text{L}))]\text{ClO}_4$ 、 $[(\text{Pd}(\text{L}))]\text{PF}_6$ 、 $[(\text{Pd}(\text{L}))]\text{BPh}_4$ 、 $[(\text{Pd}(\text{L}))]\text{OTf}$

【0072】

ニッケル錯体:

ニッケル錯体は、日本化学会編「第4版 実験化学講座」第18巻、有機金属錯体、376頁、1991年(丸善)等に記載の方法により得ることができる。また、文献(Y. Uozumi and T. Hayashi, J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 9887)に記載の方法に従って、不斉配位子と塩化ニッケルとを、2-プロパノールとメタノールの混合溶媒に溶解し、加熱攪拌することにより得ることができる。

ニッケル錯体の具体例としては、例えば以下のものを挙げることができる。

$\text{NiCl}_2(\text{L})$ 、 $\text{NiBr}_2(\text{L})$ 、 $\text{NiI}_2(\text{L})$

【0073】

上記遷移金属錯体は、市販品を用いても、製造したものを用いてもよい。

本発明で用いられる遷移金属錯体は、中でも不斉配位子を有する錯体がより好ましく用いられ、該不斉配位子が、不斉ホスフィン配位子である遷移金属錯体が更に好ましく用いられる。

不斉触媒の使用量は、用いる上記一般式(4)で表されるけい皮酸類又はその塩、使用する反応容器や反応の形式あるいは経済性などによって異なるが、一般式(4)で表されるけい皮酸類又はその塩に対して、モル比で通常 $1/10 \sim 1/100$ 、 0.00 、好ましくは $1/50 \sim 1/10$ 、 0.00 の範囲から適宜選択される。

水素ガスの圧力は、水素雰囲気下であればよく、 0.1MPa でも十分であるが、経済性等を考慮すると通常 $0.1 \sim 2.0\text{MPa}$ 、好ましくは $0.2 \sim 1.0\text{MPa}$ の範囲から適宜選択される。また、経済性を考慮して 1MPa 以下でも高い活性を維持することが可能である。

【0074】

不斉水素化反応は、必要に応じて溶媒中で行うことができる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-

t-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジオキソラン等のエーテル類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 2-プロパンジオール、グリセリン等の多価アルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、アセトニトリル、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、水等が挙げられる。これら溶媒は、夫々単独で用いても、2種以上適宜組み合わせ用いてもよい。

【0075】

溶媒の使用量は、用いる反応基質である一般式(4)で表されるけい皮酸類又はその塩の溶解度や経済性により判断される。例えば溶媒としてアルコール類を用いた場合には、用いる一般式(4)で表されるけい皮酸類又はその塩によっては1%以下の低濃度から無溶媒あるいは無溶媒に近い状態で行うことができる。溶媒の使用量としては、反応基質濃度が通常5~50質量%、好ましくは10~40質量%の範囲となるように適宜選択すればよい。

反応温度は、経済性等を考慮して、通常15~100℃、好ましくは20~80℃の範囲から適宜選択される。反応温度は、-30~0℃の低温でも、あるいは100~250℃の高温でも反応を実施することができる。

反応時間は、用いる不斉触媒の種類や使用量、用いる一般式(4)で表されるけい皮酸類又はその塩の種類や濃度、反応温度、水素の圧力等の反応条件等により異なるが、数分から数時間の間で反応は完結するが、通常1分~48時間、好ましくは10分~24時間の範囲から適宜選択される。

不斉水素化反応は、反応形式がバッチ式においても連続式においても実施することができる。

【0076】

上記不斉水素化反応により得られた一般式(5)で表される光学活性フェニルプロピオン酸類又はその塩は、脱保護させることにより、所望の一般式(6)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類又はその塩を得ることができる。

脱保護は、常法により行うことができる。例えば、上記「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS THIRD EDITION (JOHN WILEY & SONS, INC. (1999))」や「ペプチド合成の基礎と実験(丸善(株)、1985年)」、「第4版 実験化学講座22 有機合成IV 酸・アミノ酸・ペプチド 日本化学会編 丸善(株)、1992年」等に記載の方法で行うことができる。より具体的には、保護基がベンジル基の場合、パラジウム炭素を用いた接触水添反応で脱保護を行なえる。

反応温度は、通常0~使用する溶媒の沸点、好ましくは20~80℃の範囲から適宜選択される。

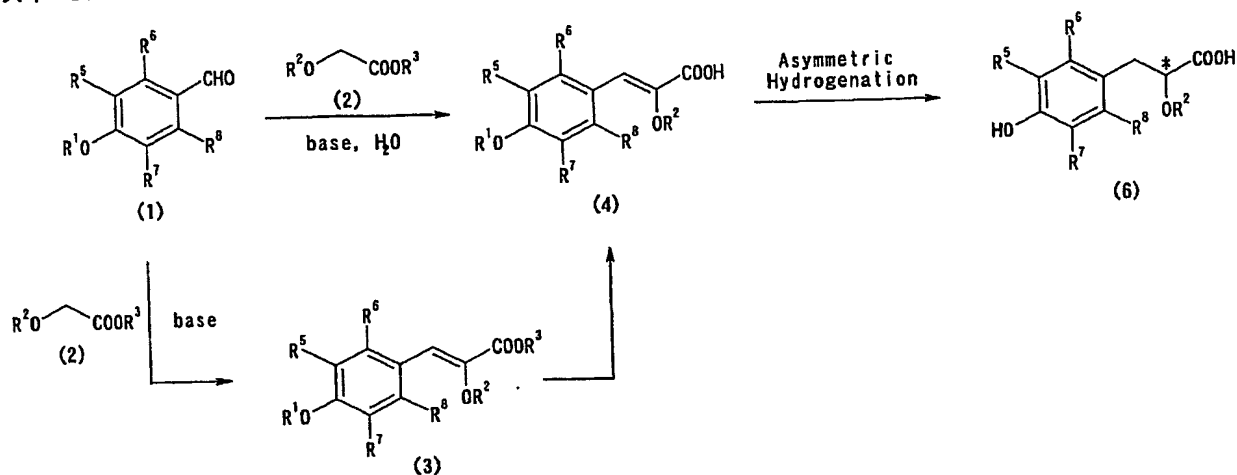
反応時間は、通常0.1~48時間、好ましくは1~10の範囲から適宜選択される。

【0077】

2) スキーム2

【化 26】

スキーム 2



【0078】

上記スキーム 1 で説明したようにして、上記一般式 (4) で表されるけい皮酸類又はその塩を製造し、得られた一般式 (4) で表されるけい皮酸類又はその塩を不斉水素化反応させることにより、一般式 (6) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類又はその塩を得ることができる。

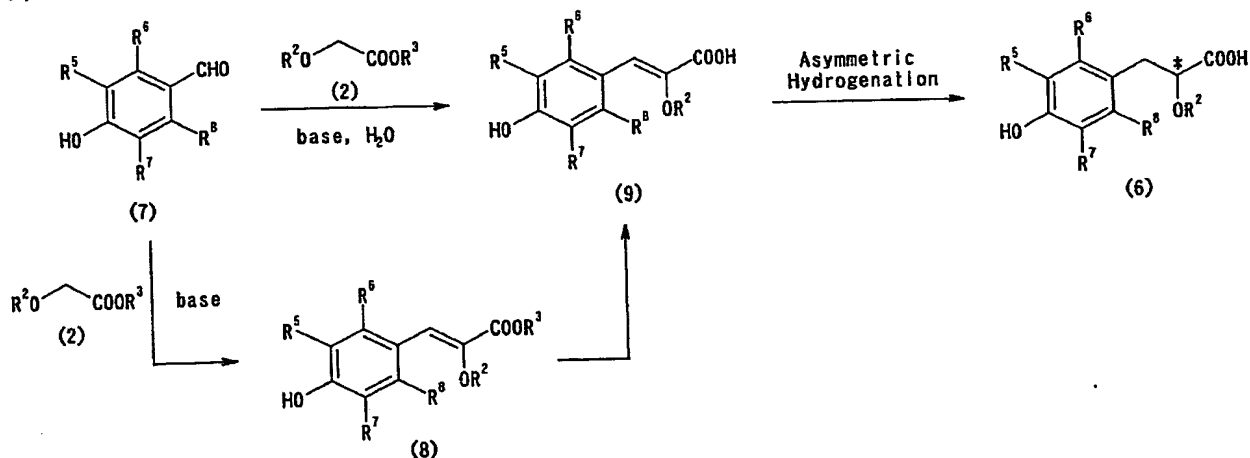
不斉水素化反応に用いる不斉触媒の種類や使用量、反応条件等は、上記スキーム 1 で説明した通りである。

【0079】

3) スキーム 3

【化 27】

スキーム 3



【0080】

一般式 (7) で表される 4-ヒドロキシベンズアルデヒド類と一般式 (2) で表されるグリコール酸類とを適当な溶媒中、塩基の存在下で反応させた後、加水分解して一般式 (9) で表される 4-ヒドロキシけい皮酸類又はその塩を製造する。

溶媒、塩基及び反応温度、反応時間等の反応条件等は、上記スキーム 1 で説明したのと同様である。

溶媒の使用量は、4-ヒドロキシベンズアルデヒド類に対して、通常 0.1~100 倍、好ましくは 1~20 倍の範囲から適宜選択される。

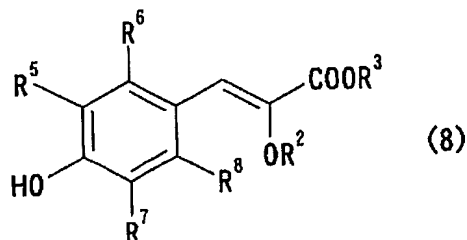
塩基の使用量は、グリコール酸類に対して、通常 0.01~10 倍、好ましくは 1~5

倍の範囲から適宜選択される。

【0081】

一般式(7)で表される4-ヒドロキシベンズアルデヒド類と一般式(2)で表されるグリコール酸類との反応は、反応後、後処理、精製等を行って得られる一般式(8)

【化28】



(式中、 R^2 、 R^3 及び $R^5 \sim R^8$ は前記と同じ。)で表される4-ヒドロキシけい皮酸エステル類を単離した後、加水分解して一般式(9)で表される4-ヒドロキシけい皮酸類又はその塩を製造してもよい。あるいは、一般式(8)で表される4-ヒドロキシけい皮酸エステル類を単離せずに、水を加えて加水分解してもよい。

加水分解は、水の他に、更に上記塩基を加えて行ってもよい。

【0082】

一般式(8)で表される4-ヒドロキシけい皮酸エステル類の具体例としては、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸メチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸エチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸プロピル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ブチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸tert-ブチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸メチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸エチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸プロピル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸ブチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-エトキシアクリル酸tert-ブチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロポキシアクリル酸メチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロポキシアクリル酸エチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロポキシアクリル酸プロピル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロポキシアクリル酸ブチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロポキシアクリル酸tert-ブチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブトキシアクリル酸メチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブトキシアクリル酸エチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブトキシアクリル酸プロピル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブトキシアクリル酸ブチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブトキシアクリル酸tert-ブチル等が挙げられる。

【0083】

得られた一般式(9)で表されるけい皮酸類又はその塩は、カルボキシ基フリーの一般式(9)で表されるけい皮酸類、及び一般式(9-1)で表されるけい皮酸類の金属塩及び/又は一般式(9-2)で表されるけい皮酸類のアミン塩との混合物であってもよい。

また、得られた一般式(9)で表されるけい皮酸類は、必要に応じて、上記塩基の水溶液を用いて、前記一般式(9)で表されるけい皮酸類を上記一般式(9-1)で表されるけい皮酸類の金属塩又は一般式(9-2)で表されるけい皮酸類のアミン塩としても、あるいは一般式(9)で表されるけい皮酸類の塩とは異なる塩を形成させてもよい。

尚、一般式(9)で表されるけい皮酸類又はその塩は、必要に応じて後処理等を行ってもよい。

【0084】

次に、得られた一般式(9)で表される4-ヒドロキシけい皮酸類又はその塩を不斉水素化反応させることにより、所望の一般式(6)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類又はその塩を得ることができる。

不斉水素化反応は、上記スキーム 1 で説明した通りに行えばよい。

不斉触媒の使用量は、用いる上記一般式 (9) で表される 4-ヒドロキシけい皮酸類又はその塩、使用する反応容器や反応の形式あるいは経済性などによって異なるが、一般式 (9) で表される 4-ヒドロキシけい皮酸類又はその塩に対して、モル比で通常 1/10 ~ 1/100, 000、好ましくは 1/50 ~ 1/10, 000 の範囲から適宜選択される。

【0085】

このようにして得られた一般式 (6) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類又はその塩は、必要に応じて後処理等を行ってもよい。

得られた一般式 (6) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類又はその塩は、カルボキシル基フリーの一般式 (6) で表されるけい皮酸類、及び一般式 (6-1) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類の金属塩及び/又は一般式 (6-2) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類のアミン塩との混合物であってもよい。

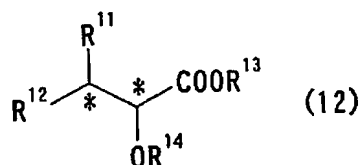
また、得られた一般式 (6) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類は、必要に応じて、上記塩基の水溶液を用いて、前記一般式 (6) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類を上記一般式 (6-1) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類の金属塩又は一般式 (6-2) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類のアミン塩としても、あるいは一般式 (6-1) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類の塩とは異なる塩を形成させてもよい。

かくして得られた光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類又はその塩は、医薬等の中間体に有用な化合物である。

【0086】

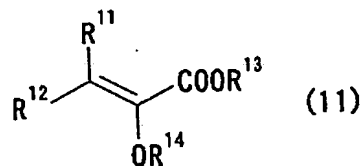
本発明の一般式 (12)

【化29】



(式中、 $R^{11} \sim R^{12}$ は夫々独立して、水素原子又は置換基を示し、 R^{13} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は金属原子を示し、 R^{14} は水素原子又は保護基を示し、* は不斉炭素を示す。) で表される光学活性 α , β -不飽和カルボン酸類又はその塩の製造方法は、一般式 (11)

【化30】



(式中、 $R^{11} \sim R^{14}$ は前記と同じ。) で表される α , β -不飽和カルボン酸類又はその塩を不斉水素化反応させることにより得ることができる。

【0087】

一般式 (12) において、 R^{11} 及び R^{12} で示される置換基としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基又は置換基を有していてもよいアラルキルオ

キシカルボニル基等が挙げられる。

置換基を有していてもよい炭化水素基としては、炭化水素基及び置換炭化水素基が挙げられる。炭化水素基としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アラルキル基等が挙げられる。

【0088】

アルキル基、アリール基、アラルキル基は、上記一般式(6)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類又はその塩の製造方法において、 R^1 で示される保護基として説明した各基と同義であってよい。

アルケニル基としては、直鎖状でも分岐状でもよい、例えば炭素数2~15、好ましくは炭素数2~10、より好ましくは炭素数2~6のアルケニル基が挙げられ、その具体例としてエテニル基、プロペニル基、1-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。

アルキニル基としては、直鎖状でも分岐状でもよい、例えば炭素数2~15、好ましくは炭素数2~10、より好ましくは炭素数2~6のアルキニル基が挙げられ、その具体例としてエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。

【0089】

置換炭化水素基(置換基を有する炭化水素基)としては、上記炭化水素基の少なくとも1個の水素原子が置換基で置換された炭化水素基が挙げられる。置換炭化水素基としては、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、置換アリール基、置換アラルキル基等が挙げられる。置換基については、後述する。

置換基を有していてもよい複素環基としては、複素環基及び置換複素環基が挙げられる。複素環基としては、脂肪族複素環基及び芳香族複素環基が挙げられる。脂肪族複素環基及び芳香族複素環基も上記一般式(6)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類又はその塩の製造方法において、 R^1 で示される保護基として説明した各基と同義であってよい。

置換複素環基(置換基を有する複素環基)としては、上記複素環基の少なくとも1個の水素原子が置換基で置換された複素環基が挙げられる。置換複素環基(置換基を有する複素環基)としては、置換脂肪族複素環基及び置換芳香族複素環基が挙げられる。置換基については、後述する。

【0090】

置換基を有していてもよいアルコキシ基としては、アルコキシ基及び置換アルコキシ基が挙げられる。

置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基としては、アラルキルオキシ基及び置換アラルキルオキシ基が挙げられる。

置換基を有していてもよいアリールオキシ基としては、アリールオキシ基及び置換アリールオキシ基が挙げられる。

置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基としては、アルキルオキシカルボニル基及び置換アルコキシカルボニル基が挙げられる。

置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基としては、アリールオキシカルボニル基及び置換アリールオキシカルボニル基が挙げられる。

【0091】

アラルキルオキシカルボニル基としては、アラルキルオキシカルボニル基及び置換アラルキルオキシカルボニル基が挙げられる。

これらアルコキシ基、置換アルコキシ基、アラルキルオキシ基、置換アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、置換アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、置換アラルキルオキシカルボニル基は、上記一般式(6)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類又はその塩の製造方法において、 R^1 で示される保護基として説明した各基と同義であってよい。

【0092】

置換基としては、炭化水素基、置換炭化水素基、ハロゲン原子、ハロゲン化炭化水素基、複素環基、置換複素環基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アラルキルオキシ基、置換アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、置換アリールオキシ基、アルキルチオ基、置換アルキルチオ基、アリールチオ基、置換アリールチオ基、アラルキルチオ基、置換アラルキルチオ基、アシル基、置換アシル基、アシルオキシ基、置換アシルオキシ基、アルコールカルボニル基、置換アルコールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、置換アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、置換アラルキルオキシカルボニル基、アルキレンジオキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基、シアノ基、カルボキシ基、スルホ基、スルホニル基又は置換シリル基等が挙げられる。

これらの置換基は、上記一般式(6)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類又はその塩の製造方法において、説明した置換基と同義であってよい。

【0093】

R^{13} で示される置換基を有していてもよい炭化水素基は、上記 R^{11} 及び R^{12} における置換基として説明した炭化水素基と同義であってよい。

金属原子としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属等が挙げられる。

アルカリ金属及びアルカリ土類金属としては、夫々上記一般式(4-1)で説明したアルカリ金属及びアルカリ土類金属と同義であってよい。

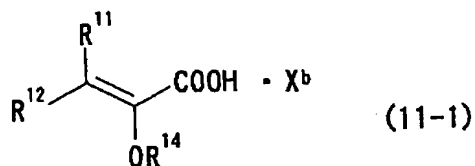
R^{14} で示される保護基としては、上記一般式(6)で表される光学活性3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類又はその塩の製造方法において、 R^1 で示される保護基として説明した保護基と同義であってよい。

尚、一般式(12)において、 R^{11} 及び/又は R^{12} が水素原子の場合は、 R^{11} 及び R^{12} が結合している炭素原子は、不斉炭素とはならない。また、 R^{11} 及び R^{12} が同様の基である場合は、 R^{11} 及び R^{12} が結合している炭素原子は、不斉炭素とはならない。

【0094】

α 、 β -不飽和カルボン酸類の塩としては、該一般式(11)中の R^{13} がアルカリ金属又はアルカリ土類金属等の金属原子である α 、 β -不飽和カルボン酸塩と一般式(11-1)

【化31】



(式中、 X^b はアミンを示し、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{14} は前記と同じ。)で表される α 、 β -不飽和カルボン酸類のアミン塩等が挙げられる。

X^b で示されるアミンとしては、上記一般式(4-2)における X^a で説明したアミンと同義であってよい。

【0095】

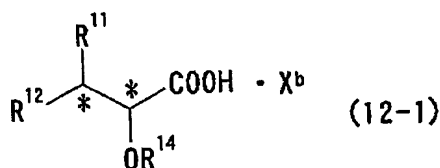
一般式(11)で表される α 、 β -不飽和カルボン酸類の具体例、一般式(11-1)で表される α 、 β -不飽和カルボン酸類の塩の具体例は、上記一般式(4)で表されるけい皮酸類の具体例、上記一般式(4-1)及び(4-2)で表されるけい皮酸類の塩の具体例、上記一般式(9)で表される4-ヒドロキシけい皮酸類の具体例、上記一般式(9-1)及び(9-2)で表される4-ヒドロキシけい皮酸類の塩の具体例で例示した化合物等が挙げられる。

【0096】

また、光学活性カルボン酸類の塩は、該一般式(12)中の R^{13} がアルカリ金属又は

アルカリ土類金属等の金属原子である光学活性カルボン酸塩と一般式 (12-1)

【化 3 2】



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 X^b 及び*は前記と同じ。) で表される光学活性カルボン酸類のアミン塩等が挙げられる。

【0097】

本発明の製造方法により得られる一般式 (12) で表される光学活性カルボン酸類の具体例、一般式 (12-1) で表される光学活性カルボン酸類の塩の具体例としては、上記一般式 (6) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類の具体例、上記一般式 (6-1) 及び (6-2) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類の塩の具体例で例示した化合物等が挙げられる。

【0098】

不斉水素化反応は、不斉触媒の存在下で行う。不斉触媒及び反応条件等は、上記一般式 (6) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸類又はその塩の製造方法において、説明した通りである。尚、遷移金属がロジウムときは、上記一般式 (11) において、該一般式 (11) 中の R^{14} で示される保護基はアシル基を除いた基が挙げられる。

不斉触媒の使用量は、用いる上記一般式 (11) で表される α 、 β -不飽和カルボン酸類又はその塩、使用する反応容器や反応の形式あるいは経済性などによって異なるが、一般式 (11) で表される α 、 β -不飽和カルボン酸類又はその塩に対して、モル比で通常 1/10~1/100、000、好ましくは 1/50~1/10、000 の範囲から適宜選択される。

【0099】

このようにして得られた一般式 (12) で表される光学活性カルボン酸類又はその塩は、カルボキシ基フリー (R^{13} が水素原子) である光学活性カルボン酸類、上記一般式 (12) における R^{13} が金属原子である光学活性カルボン酸塩、及び上記一般式 (12-1) で表される光学活性カルボン酸類のアミン塩との混合物であってもよい。

また、得られた一般式 (12) で表される光学活性カルボン酸類は、必要に応じて、上記塩基の水溶液を用いて、前記一般式 (12) で表される光学活性カルボン酸類を一般式 (12) で表される光学活性カルボン酸類の金属塩又は一般式 (12-1) で表される光学活性カルボン酸類のアミン塩としても、あるいは一般式 (12) で表される光学活性カルボン酸類の塩とは異なる塩を形成させてもよい。

かくして得られた一般式 (12) で表される光学活性カルボン酸類又はその塩は、医薬等の中間体に有用な化合物である。

【実施例】

【0100】

以下に、実施例及び参考例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

化学純度、鏡像体過剰率は高速液体クロマトグラフィーにより決定した。

1H -NMRはVarian GEMINI-2000 (200MHz)を使用した。

実施例 1

【0101】

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸メチル

窒素気流下、ベンジルオキシベンズアルデヒド 21.24 g (100 mmol)、ナトリウムメトキシド 18.77 g (330 mmol)、メタノール 200 ml の混合物にメ

トキシ酢酸メチル30.00g (297mmol)を加え5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸ブチルで希釈した。有機層を水洗後、濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製して、表題化合物23.8g、収率80%を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.76 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.97 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.72 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)

実施例2

【0102】

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ナトリウムの合成

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸メチルエステル20g (67.0mmol)、メタノール200mlの混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液74mlを加え2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、析出物を濾取して表題化合物17.44g、収率85%を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD): 3.69 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.25-7.50 (5H, m), 7.64 (2H, d, $J = 9.0$ Hz)

実施例3

【0103】

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ナトリウムの合成

窒素気流下、ベンジルオキシベンズアルデヒド21.24g (100mmol)、ナトリウムメトキシド18.77g (330mmol)、メタノール200mlの混合物にメトキシ酢酸メチル30.00g (297mmol)を加え5時間加熱還流した。反応液に水40mlを加え1.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、析出物を濾取して表題化合物20.02g、収率65%を得た。

実施例4

【0104】

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ナトリウムの合成

200mlオートクレーブに3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ナトリウム19.65g (64.15mmol), $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{S})\text{-H}_8\text{-binap}]_2\text{NEt}_3$ 57.5mg、メタノール200mlを加え、水素圧を所定圧(5MPa)まで仕込み、60℃にて6.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、19.7gの3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ナトリウムを得た(90% ee)。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CD_3OD): 2.78 (1H, dd, $J = 14.4, 8.8$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.69 (1H, dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.1764 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25-7.46 (5H, m)

実施例5

【0105】

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ナトリウムの合成

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸ナトリウム 250mg (0.816mmol)、 $[\text{Ru}(\text{p-cymene})(\text{S-dm-segphos})]\text{Cl}$ 4.2mg (0.0041mmol)を100mLオートクレーブに入れ、系内を窒素で置換した後、メタノール2.5mLを加えた。次に、水素(5.0MPa)を導入して、60℃にて、16時間攪拌した。反応生成物を精製して、標題化合物36mgを得た。(収率20%、92.9% ee)

実施例6

【0106】

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸の合成

窒素雰囲気下、4-ヒドロキシベンズアルデヒド20.5g(168mmol)、ナトリウムメトキシド36.3g(672mmol)にメタノール200mLを加えた。次にメトキシ酢酸メチル50mL(504mmol)を50~60℃にて滴下した後、12時間加熱還流した。反応液に水40mLを加え、さらに2時間還流した。その後、室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して、1N塩酸、ジクロロメタンを加えた。析出した固体を濾取して、水で洗浄後、乾燥して20.3gの標題化合物を得た。(収率62%)

融点163-165℃

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H)

実施例7

【0107】

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸メチルの合成

窒素雰囲気下、4-ヒドロキシベンズアルデヒド1.0g(8.19mmol)、ナトリウムメトキシド1.77g(32.8mmol)に、トルエン5mL、メタノール10mLを加えた。次にメトキシ酢酸メチル2.44mL(24.6mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後、8時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液40mLを加え、酢酸エチル40mLで2回抽出した。混合油層を飽和食塩水40mLで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物1.51gを得た。(収率89%、純度74%)

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.68 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)

実施例8

【0108】

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸の合成

実施例7で合成された3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸メチル1.51gをメタノール10mLに溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液7.8mLを加え、2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去した。1N塩酸、ジクロロメタンを加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄後減圧乾燥することにより、標題化合物857mgを得た。 ^1H NMRスペクトルは、実施例6で得られたものと一致した。

実施例9

【0109】

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸の合成

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシアクリル酸200mg(1.02mmol)、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4 \cdot \{(\text{S})\text{-h}_8\text{-binap}\}_2\text{NEt}_3$ 4.4mg(0.0051mmol)、ナトリウムメトキシド55.1mg(1.02mmol)を100mLオートクレープに入れ、窒素置換した後、メタノール2.0mLを加えた。系内に5.0MPaの水素圧をかけ、60℃にて、6時間攪拌したところ、転化率>99%、58.0% eeの光学純度で標題化合物の粗ナトリウム塩が得られた。

上記粗ナトリウム塩を水10mLに溶かし、トルエン10mLで2回洗浄した。水層に1N塩酸20mLを加え、酢酸エチル20mLで3回抽出した。混合油層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、減圧乾燥して、標題化合物117mgを得た。(収率59%)

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.93 (dd, $J = 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.99 (dd, $J = 4.8, 14.0$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 7.6, 14.0$ Hz, 1H)

実施例10

【0110】

3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸ナトリウムの合成
実施例9で得られた3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メトキシプロピオン酸をメタノール2 mLに溶かし、1 N水酸化ナトリウム水溶液 0.6 mLを加え室温で0.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して、標題化合物138 mgを得た。

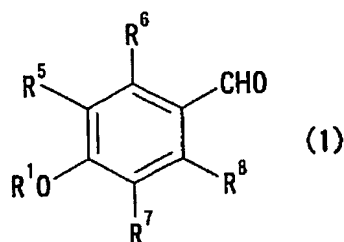
^1H NMR (CD_3OD) δ 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.69 (dd, $J = 3.8, 8.6$ Hz), 3.24 (s, 3H), 2.94 (dd, $J = 3.8, 14.0$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 8.6, 14.0$ Hz, 1H)

【書類名】 要約書

【課題】 本発明は上記問題に鑑みなされたものであり、短工程で収率及び光学純度よく医薬中間体として有用な所望の光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類の製造方法を提供することを目的とする。

【解決手段】 一般式 (1)

【化 1】



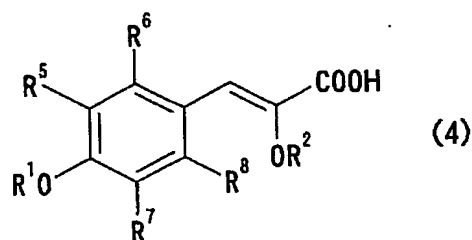
(式中、 R^1 は保護基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表されるベンズアルデヒド類と一般式 (2)

【化 2】



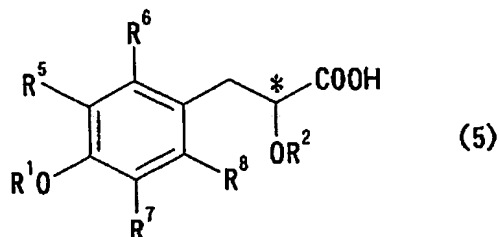
(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 R^3 は炭化水素基を示す。) で表されるグリコール酸類とを反応させた後加水分解して一般式 (4)

【化 3】



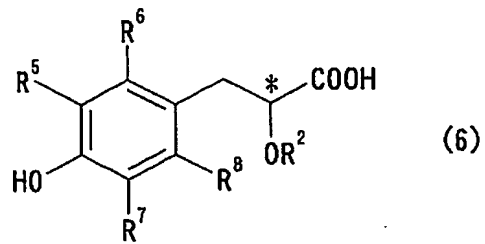
(式中、 R^1 は保護基を示し、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示す。) で表されるけい皮酸類又はその塩を製造し、得られた一般式 (4) で表されるけい皮酸類又はその塩を不斉水素化反応させて一般式 (5)

【化 4】



(式中、 R^1 は保護基を示し、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示し、*は不斉炭素を示す。) で表される光学活性フェニルプロピオン酸類又はその塩を製造し、次いで脱保護することを特徴とする一般式 (6)

【化 5】



(式中、 R^2 はアルキル基を示し、 $R^5 \sim R^8$ は夫々独立して水素原子又は置換基を示し、 $*$ は不斉炭素を示す。) で表される光学活性 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸類又はその塩の製造方法。

【選択図】 なし

特願 2003-398201

出願人履歴情報

識別番号

[000169466]

1. 変更年月日

1999年 3月 4日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都大田区蒲田五丁目37番1号

氏 名

高砂香料工業株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017998

International filing date: 26 November 2004 (26.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-398201
Filing date: 27 November 2003 (27.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 20 January 2005 (20.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse